Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. O. Gsell)

Schweißelektrolytuntersuchungen bei Ulcus pepticum

Beitrag zur Frage der Erwachsenen-Mucoviscidose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

François Membrez

von Courtételle

1962

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. O. Gsell

Tag der Promotion: 26. 11. 1962

Sonderdruck aus
Zeitschrift für Klinische Medizin, Bd. 157, Heft 5, S. 430—443 (1963)
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0042

Bevor auf das hier untersuchte Problem des Vorkommens von Ulcus pepticum bei der Mucoviscidose des Erwachsenen eingegangen wird, sind kurz die wesentlichen Daten der Entwicklung des Mucoviscidose-Krankheitsbildes dargelegt.

1905 beschrieb Landsteiner pathologisch und anatomisch bei einem Neugeborenen, das infolge eines Meconiumileus gestorben war, eine cystische Pankreasfibrose. Bis damals war der Begriff der cystischen Pankreasfibrose unbekannt. Man sprach von kongenitaler Steatorrhoe. Das Krankheitsbild kommt familiär gehäuft vor; die Stühle der befallenen Kinder sind dünnflüssig, grünlich gefärbt, kopiös, übelriechend und zahlreich. Zu den drei Eigenschaften, kongenitale cystische Fibrose des Pankreas und Meconiumileus, fügten 1935 Fanconi, Uehlinger und Knauer die Bronchiektasen hinzu, und benannten das Krankheitsbild Pankreasfibrose mit Bronchiektasen familiären Ursprungs. 1938 veröffentlichte Dorothea Andersen anhand von 22 eigenen Fällen und 27 Fällen aus der Literatur eine zusammenfassende Darstellung der Symptomatologie und der pathologischen Anatomie der chronischen Pankreasfibrose. Wissler und Zollinger beschrieben 1945 einen erwachsenen Patienten mit chronischer Pankreasfibrose, der ein Alter von 25 Jahren erreichte. 1946 bemerkte Farber die gleichen Veränderungen in allen anderen schleimproduzierenden Drüsen, wie sie im exkretorischen Teil des Pankreas vorkommen. Er fand einen zähen, viscösen und klebrigen Schleim und prägte für diese Veränderungen den Namen Mucoviscidosis (= M.). Di Sant'Agnese, Darling, Perera und Shea zeigten 1953, daß nicht nur die schleimproduzierenden Drüsen, sondern auch die Schweißdrüsen in ihrer Funktion gestört sind. Der Natrium- und Chloridgehalt wurde stark erhöht gefunden. Die Feststellung von Kessler und D. Andersen vom Jahre 1951, daß während großer Hitze kindliche Patienten mit M. vermehrt schwitzen, was zu Fieber, Erbrechen, Dehydratation und endlich zum Koma führt, findet dadurch ihre Erklärung. Aus diesem Grunde wurden Methoden zur Gewinnung von

Schweißelektrolyten zur Erfassung der M. bei Kindern entwickelt. 1956 konnten SCHWACHMANN u. Mitarb. 10 Fälle, die alle das 10. Lebensjahr überschritten hatten, aus der Literatur zusammenstellen. VINK fand 1 Jahr später vier Patienten im Alter von 15—22 Jahren, die an M. litten. 1958 berichtete der Pädiater BAUMANN über 72 Mucoviscidosisfälle. Ende Dezember 1957 waren davon 12 Kinder noch am Leben: die beiden jüngsten waren 1 Jahr alt, zwei Kinder waren 7 Jahre alt oder jünger und nur eines stand im 16. Lebensjahr. BAUMGARTNER und DE VOOGD beschrieben 1959 eine 35jährige Frau und einen 17jährigen Jüngling mit Zeichen der pulmonalen Form der M. im Vordergrund. Im gleichen Jahre erschien eine Arbeit von E. KOCH über die erbliche Erwachsenen-M. und ihre Beziehung zur Ulcuskrankheit, in der als zusätzliches und neues Symptom das Ulcus pepticum beim Erwachsenen beschrieben wurde.

Die folgenden Arbeiten über das *Zusammentreffen von M. und Ulcus pepticum* sind heute bekannt: 1959 schrieb D. ANDERSEN: „Anhand einiger unveröffentlichter Beobachtungen, die wir in unserem Laboratorium vor mehr als 10 Jahren machten, stellten wir fest, daß Kinder mit chronischer Pankreasfibrose, sofern sie nicht marantisch waren, im Vergleich zu Erwachsenen mit gastrischen Geschwüren eine Hyperacidität aufwiesen. Wir vermuteten, daß sich bei diesen Kindern Geschwüre entwickeln würden. Seither konnte eine Anzahl duodenaler, peptischer Geschwüre beobachtet werden." 1958 bemerkte D. ANDERSEN: „Peptische Geschwüre sind selten beschrieben worden, aber es ist ein ziemlich häufiger Befund bei unseren Fällen von M. jenseits des 3. oder 4. Lebensjahres." Am 5. September 1959 erschien eine Originalarbeit von PETERSEN, in der über Untersuchungen an 262 Erwachsenen, davon 16 mit gastrointestinalen Beschwerden, berichtet wird. Bei 14 von 16 Patienten fand er positive Schwitzteste und die nachfolgenden Krankheiten: eine schwere Bronchitis bei 10 Patienten, peptische Geschwüre bei zwei Patienten, chronische Pankreatitis bei einem Patienten und allergisches Bronchialasthma bei einem weiteren Patienten.

In KOCHS erster Arbeit vom 25. September 1959 über die erbliche Erwachsenen-M. und ihre Beziehung zur Ulcuskrankheit kam dieser Autor zum Schluß, daß jeder zweite Ulcuskranke eines oder mehrere der Kardinalsymptome der M. aufweist. Diese faßt er für den Erwachsenen wie folgt zusammen:

1. Erbliche Belastung.
2. Dissoziierte, exokrine Pankreas-Fermentinsuffizienz.
3. Chronische Bronchitis und ihre Folgen.
4. Ulcus pepticum des Magens und des Duodenums.
5. Vermehrung der Elektrolytkonzentration von Natrium und Chlorid im Schweiß.

In der zweiten Arbeit 1961 über die Ulcushäufigkeit bei der erblichen Erwachsenen-M. untersuchte Koch 126 Ulcuskranke. Ein Fünftel dieser Patienten zeigten eine mäßige und ein Fünftel eine deutliche Natrium-Erhöhung. Bei Ulcuskrankheiten jenseits des 45. Lebensjahres stellte er eine erhöhte Natriumkonzentration häufiger fest (bei zwei Fünfteln aller Patienten). Er kam zum Schluß, daß einerseits etwa zwei Drittel der Ulcuskranken gleichzeitig Merkmalsträger für M. sind, und andererseits das Ulcus bei den M.-Merkmalträgern etwa zehnmal häufiger vorkommt als bei der Normalbevölkerung. Dubach in seiner Arbeit über die M. des Erwachsenen fand bei Patienten mit frischem Ulcus des Magens oder des Dünndarms mit einem einfachen qualitativen Schwitztest enttäuschend wenig positive Resultate: bei keinem der 15 röntgenologisch gesicherten, frischen Fällen von Ulcusleiden fand er eine vermehrte Chloridausscheidung. Zur Überprüfung dieser Feststellung wurde die vorliegende Arbeit ausgeführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, festzustellen, ob quantitative Schweißelektrolyterhöhungen für Natrium und Chlorid bei Patienten mit Ulcus pepticum im Sinne einer M. vorkommen. Vom Oktober 1961 bis März 1962 untersuchten wir 218 Patienten nach der *Methode der Pilocarpin-Iontophorese* zur lokalen Schweißgewinnung.

Methode

Die Schweißgewinnung wurde bei allen Patienten im Winter 1961/62 zweimal oder mehrmals vorgenommen und zwar immer an derselben Körperstelle und zur gleichen Tageszeit. Die Ulcuspatienten erhielten in der Regel zur Zeit der Untersuchung keine perorale Medikation und waren alle röntgenologisch kontrolliert.

Zur *Schweißgewinnung* verwendeten wir die von Gibson und Cooke angegebene Methode. Die Iontophorese wurde immer am rechten Arm ausgeführt.

An der Innenseite des rechten Oberarmes wird die negative Elektrode mit einem mit 0,04 H_2SO_4 befeuchteten Tupfer angelegt. Ebenfalls an der Innenseite, jedoch am Unterarm, wird die positive Elektrode mit 0,64% Pilocarpin (Stammlösung: Pilocarpin. hydrochlor. puriss. cryst. Merck) befestigt.

Die Stromstärke wird während der ersten Minute von 0 auf 4 Milliampère langsam gesteigert und 8 min lang auf dieser Stärke belassen. Danach schleicht man während einer $^1/_2$ min mit dem Strom aus. Das in die Haut iontophorisierte Pilocarpin regt die Schweißsekretion an. Nach Entfernung der Elektroden wird die Haut mit Aqua bidestillata gewaschen und mit einem sterilen Tupfer abgetrocknet. Man legt ein aschenfreies Filterpapier (Nr. 589, Schüler & Schnell AG, Feldmeilen, Zch.) an der Stelle der positiven Elektrode auf und deckt verdunstungssicher mit einer Plastikhülle ab. Nach 30 min wird das Filterpapier entfernt. Während dieser Zeit darf der Patient weder rauchen noch trinken. Die Gewichtsdifferenz des Papieres vor und nach der Applikation ergibt die gewonnene Schweißmenge (Präzisionswaage Mettler Typ B). Anschließend wird das Filterpapier in 10 cm^3 Aqua

bidestillata während der Dauer eines Tages eingelegt zur Eluierung der Elektrolyte. Mengen unter 50 mg wurden verworfen, da bei niedrigem Gewicht die Fehlerquellen der Bestimmung zu groß werden.

Chlorid-Bestimmung nach Volhard: vom Eluat werden 5 ml abpipettiert. Dazu werden je 2 cm^3 HNO_3 und AgNO 4n/100 sowie eine Messerspitze Eisenalaun (Ferri-Ammonium sulfuricum, Merck) beigegeben. Sodann wird mit Ammoniumrhodanit bis zum Erhalt einer Lachsfarbe, die mindestens 30 sec bestehen muß, titriert. Zur Kontrolle führten wir Bestimmungen nach der Methode von Sanz aus und fanden vergleichbare Resultate.

Natrium-Bestimmung mit dem Flammenphotometer „Eppendorf". 1 ml des ursprünglichen Eluates wird mit 1 ml Aqua bidestillata verdünnt. Der Grund für diese Verdünnung von 1:100 liegt in der Tatsache begründet, daß die Eichkurve für Natrium am Flammenphotometer „Eppendorf" nur in einem begrenzten Konzentrationsbereich von 0—0,76 mÄq/l linear verläuft. Bei größeren Natrium-Konzentrationen ist entsprechend doppelt zu verdünnen auf 1:200.

Resultate

Wir untersuchten mit Hilfe des quantitativen Schwitztestes nach Gibson und Cooke 134 normale Personen (96 Männer und 38 Frauen) im Alter von 16—80 Jahren. Mit Ausnahme einer Gruppe von Kandidaten der Medizin, die während Vorlesungen getestet wurden, handelte es sich um Personen, die zu internistischer Abklärung in unsere Sprechstunde kamen. Von diesen klagte kein Proband über gastrointestinale Störungen, und keiner wies ein Lungenleiden auf.

Tabelle 1

Zahl	Geschlecht ♂	Geschlecht ♀	Alter Jahre	Chlorid (mÄq/l)	Natrium (mÄq/l)
11	7	4	16—20	38 (19—60)	27 (10—49)
58	49	9	21—30	31 (4—71)	25 (9—48)
23	17	6	31—40	33 (11—72)	29 (8—69)
25	15	10	41—60	28 (4—66)	28 (14—43)
17	8	9	61—80	26 (2—69)	23 (10—41)
134	96	38	16—80	31 (2—72)	26 (8—69)

Die Resultate sind in Tabelle 1 wiedergegeben. In unserem Laboratorium beträgt demnach der Normalbereich des Chloridgehaltes im Schweiß des erwachsenen Menschen für die Mehrzahl 10—60 mÄq/l, für einzelne im Minimum 2 mÄq/l und im Maximum 72 mÄq/l; derjenige des Natriums beträgt für die Mehrzahl 15—45 mÄq/l; für einzelne im Minimum 8 mÄq/l und im Maximum 69 mÄq/l. Der arithmetische Mittelwert der Chloridkonzentration liegt mit 31 mÄq/l höher als derjenige des Natriums mit 26 mÄq/l. Nur bei Personen im Alter von 41—60 Jahren zeigten sich identische Elektrolytmittelwerte. In der Tabelle 2 sind 84 Patienten mit *Krankheiten des Verdauungstraktes* aufgeführt. Der mittlere Wert der Chlorid-Konzentration mit 32,4 mÄq/l liegt praktisch *gleich hoch*, wie derjenige des Natriums mit 33,5 mÄq/l.

Tabelle 2

	Zahl der Fälle	Geschlecht ♂	Geschlecht ♀	Alter (Jahre)	Chlorid (mÄq/l)	Natrium (mÄq/l)
Neu entdecktes Ulcus pepticum	21	17	4	46 (17—69)	32 (7—62)	30 (6—46)
Früher festgestelltes Ulcus pepticum	14	12	2	53 (34—73)	38 (6—72)	36 (20—72)
Reseziertes Ulcus pepticum . . .	28	28	—	60 (33—73)	30 (8—53)	35 (13—68)
Total	63	57	6	53 (17—73)	32,4 (6—72)	33,5 (6—72)
Kontrollgruppe mit Abdominalbeschwerden						
Hiatusgleithernie, Reizmagen, Duodenitis . . .	21	14	7	39 (16—79)	31 (9—96)	29 (16—49)
Gesunde Kontrollpersonen	134	96	38	44 (16—80)	31 (2—72)	26 (8—69)

Wiederholte Bestimmungen der Natrium- und Chlorid-Konzentrationen im Schweiß zeigen keine konstanten Werte und weisen zum Teil neben normalen Werten auch deutlich pathologische auf. Als Beispiel für diese *Schwankungen* sei ein Patient (Fall 1) mit einem neu entdeckten Ulcus ventriculi und ein Patient (Fall 2) mit einer chronischen Pancreatitis angeführt. Tabelle 3a und b geben die Resultate der Natrium- und Chlorid-Konzentrationen wieder.

Tabelle 3

Datum	Chlorid mÄq/l	Natrium mÄq/l	Schweißmenge in mg
a) Fall 1: Ulcus ventriculi			
21. 3. 62	20	27	108
23. 3. 62	120	100	201
28. 3. 62[1]	25	30	290
5. 4. 62[2]	41	87	286
b) Fall 2: Chronische Pankreatitis			
13. 3. 62	12	11	202
19. 3. 62	24	20	213
21. 3. 62	27	22	198
27. 3. 62	32	40	276

[1] Patient weinte während der Untersuchung

[2] Nach Gastrektomie

Fall 1. G. E., ♂, geboren 1898. Er leidet seit 2 Monaten an einem Druckgefühl hinter dem Sternum, ohne Magenbrennen und ohne saures Aufstoßen oder Erbrechen und ohne ausstrahlende Schmerzen. Das Druckgefühl verschwindet nach dem Essen und ist lageunabhängig. Der Stuhlgang ist regelmäßig mit sporadischen Pechstühlen. Die Magen-Darmpassage am 26. 3. 62 ergibt ein *Ulcus ventriculi* an der Pars descendens der Minorseite, ein normales perorales Cholecystogramm und ein Oesophagusdivertikel. Am 9. 4. 62 wird die Resektion des Magens nach Billroth II durchgeführt (Chirurgische Universitätsklinik Basel, Direktor: Prof. NISSEN). Die Revision der Leber, der Gallenblase, des Quercolons und des Jejunums ergibt unauffällige Befunde. Das Pankreas erscheint inspektorisch und palpatorisch unauffällig.

Fall 2. Go. E., ♂, geboren 1926. 1939 Appendektomie. 1959 wurde eine Gastrektomie ausgeführt. Der Patient leidet seit 3 Jahren an ungeklärten Abdomi-

nalbeschwerden. Die Beschwerden haben seit der Operation nicht abgenommen; sie sind krampfartig und strahlen beidseitig in den Rücken aus. Der Patient muß sich erbrechen und ist angeblich gelb gewesen. Am 13. 11. 61 wird die Revision des Abdomens ausgeführt (Chirurgische Universitätsklinik, Basel, Direktor: Prof. Nissen). Das Pankreas wird diffus verhärtet gefunden, im Kopfbereich etwas mehr als in den übrigen Anteilen ohne cystische Erweiterung. Auch bei Punktionsversuchen in mehreren Richtungen in den verschiedenen Anteilen finden sich keine Cysten. Die Gallenblase ist entsprechend dem röntgenologischen Befund unauffällig. Der Choledochus ist nicht erweitert. Es mußte sich um eine *chronische rezidivierende Pankreatitis* ohne mechanische Ursache handeln. Der Patient wurde bei uns wegen einer akuten Naso-Pharyngo-Tracheobronchitis behandelt, die vollständig ausheilte.

Diskussion

Wenn die verschiedenen diagnostischen Kriterien der M. kritisch betrachtet werden, läßt sich heute folgendes sagen, wobei unsere Resultate im Abschnitt *d)* und *e)* diskutiert werden.

a) Die *erbliche Belastung* ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zur Diagnose der M. eine Mitbedingung. Nach di Sant'Agnese, Baumann und Fanconi ist der M. ein recessiver Erbgang eigen. Infolgedessen müßten alle Kinder heterozygot sein. Koch dagegen glaubt auf Grund seiner Familienuntersuchungen annehmen zu dürfen, daß es sich bei der M. um ein dominant vererbtes Leiden handelt. Er führt als Beweis die Familie von Dubach mit histologisch gesicherter M. bei Kindern und Erwachsenen an.

Tabelle 4

Ort	Kinder an M. erkrankt pro 10000 Geburten
Schweiz	7,22 Fälle
London	1—10 Fälle
USA	7—10 Fälle
Massachussetts .	10 Fälle
New York City .	17 Fälle
Schweden . . .	1—1,3 Fälle

Die Häufigkeit der M. wird sehr verschieden angegeben. In der Schweiz hat Baumann berechnet, daß auf 5 Millionen Einwohner pro Jahr 75 neue pädiatrische Fälle mit einer fatalen Prognose diagnostiziert werden. Von 1948—1957 hat er 63 M.-Kinder in 42 Familien beobachten können. Nach Per Selander ergibt die statistische Berechnung in verschiedenen Ländern auf 10000 Neugeborene eine recht unterschiedliche Anzahl an M. erkrankter Kinder zwischen 1 und 17 Fällen (Tabelle 4). Die Gießener Arbeitsgruppe von H. Bohn, E. Koch u. Mitarb. konnte innert 4 Jahren zwischen 1958 und anfang 1962 nicht weniger als 194 erwachsene Kranke in der Klinik finden, bei denen sie eine M. des Erwachsenen annehmen.

Die Prognose der M. bei Kindern ist ernst. di Sant'Agnese bemerkt, daß von den mehr als 700 Patienten mit einer chronischen Pankreasfibrose über 50% verstarben. Etwas über 100 Fälle erreichten ein Alter von mehr als 10 Jahren. Sein ältester Patient war zur Zeit seiner Publikation 27 Jahre alt. Mehr als 90% der Todesfälle gehen auf Kosten der

progressiven, chronischen Lungenerkrankungen. Eine 27jährige Patientin, die dieser Autor beobachten konnte, sei kurz beschrieben:

Di Sant'Agnese: Die Chlorid-Konzentration im Schweiß variierte zwischen 107—109 mÄq/l und die Natrium-Konzentration von 76—119 mÄq/l. Die Patientin wies die pulmonale Form der M. auf, klagte aber zugleich über epigastrische Beschwerden. Ein Ulcus pepticum wurde vermutet aber röntgenologisch nicht abgeklärt. Weiter lag eine Steatorrhoe vor, die weder von Koch noch von anderen Autoren bei der Erwachsenen-M. beschrieben wird.

Bei Kindern mit M.-Symptomen findet di Sant'Agnese in 80% der Fälle ein Fehlen aller Pankreasfermente im aspirierten Duodenalsaft. Koch beschreibt dagegen bei Erwachsenen mit M.-Symptomen erstmals und bis heute von keinem anderen Autor nachkontrolliert, eine dissoziierte Pankreasinsuffizienz; unter den fünf Pankreasfermenten Amylase, Lipase, Trypsin, Carboxypeptidase und Chymotrypsin wird die Carboxypeptidase in 30—50% der Patienten mit M. in ihrer Aktivität herabgesetzt gefunden. Brian und Ch. M. Anderson in ihrem Falle von M. beim Erwachsenen fanden allein fehlende Trypsin- und Amylaseaktivität. Ball beobachtete eine Reduktion aller Enzymaktivitäten mit dem vollständigen Fehlen der Lipase.

b) Als *Folgeerscheinung* der Pankreasfermentstörung ist der *Diabetes mellitus* besonders in Betracht gezogen worden. Di Sant'Agnese und D. Andersen fanden bei 550 Patienten des Babies Hospital jedoch nur in zwei Fällen einen Diabetes mellitus. Koch beschrieb bei drei Erwachsenen mit Zuckerkrankheit und M.-Symptomen eine chronische Pankreasfibrose, die nur auf einzelne Pankreasteile beschränkt war; sie war herdförmig verteilt, während größere Pankreasteile einschließlich der Inseln morphologisch intakt erschienen. Weiter fanden Koch u. Mitarb. unter 72 Diabetikern bei 17 eine erhöhte Chloridausscheidung im Schweiß. Sie ordneten diese Patienten als adulte M.-Träger ein, glaubten aber nicht, daß das eigentliche M.-Gen zum Diabetes führt, sondern daß die M.-Symptome beim Diabetes als Ausdruck eines pleiotropen Wirkungsmusters des auch zu Diabetes führenden Gens sind. Chimènes u. Mitarb. faßten die M. als mögliche Ursache für die Entwicklung des Diabetes auf. Dagegen fand Dubach mit dem qualitativen Schwitztest unter 60 Diabetikern keinen einzigen positiven Testausfall. Huhnstock untersuchte 250 Diabetiker. Davon hatten neun Schweißelektrolytveränderungen, wie man sie bei der Erwachsenen-M. findet. Anamnese und klinische Befunde sprachen aber in keinem dieser neun Fälle für eine M.

c) Eine *Bronchitis* wird einheitlich sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit M. gefunden. Der Prozentsatz beträgt nach Koch bei Erwachsenen, die homozygote Merkmalsträger sind, 10—15%. Derselbe Autor findet eine Erhöhung des Residualvolumens als Frühsymptom der Bronchitis bei rund 35% der Merkmalsträger. Die Bronchi-

ektasen sind nach Koch angeblich so gut wie immer doppelseitig anzutreffen und nach seinen Beobachtungen von zylindrischem Typ. Eine relativ geringe Sputummenge wird dabei entleert, weshalb er von einer „trockenen Bronchiektasie" spricht. di Sant'Agnese beschreibt bei Kindern mit M. als Initialsymptom einen trockenen Husten ohne Auswurf. Atelektasen werden bei 5—10% der erkrankten Kinder angegeben. Sie finden sich hauptsächlich auf der rechten Lungenseite. Der linke Lungenflügel ist nur selten von diesen Komplikationen befallen. Dagegen findet McKendrick bei normalen Erwachsenen und bei Patienten mit chronischer Bronchitis keinen eindeutigen Unterschied der Natriumkonzentrationen im Schweiß und lehnt deshalb das Vorliegen eines Zusammenhanges zwischen Bronchitis und M. ab.

d) Als viertes Merkmal zur Diagnose der M. wird nach di Sant'Agnese die Vermehrung der *Natrium- und Chloridkonzentration im Schweiß* in 99% aller Fälle bei erkrankten Kindern gefunden. Sie ist jedoch nach Koch nur in 30—50% der Fälle bei Erwachsenen mit M.-Symptomen nachweisbar. Die Normalwerte der Natrium- und Chloridkonzentrationen nach der Literatur sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Daraus ist

Tabelle 5

	Natrium mÄq/l	Chlorid mÄq/l	Methode	Autor
Erwachsene . .	20—80	11—50	Gibson-Cooke	Siegenthaler
	11—116	—	Gibson-Cooke	Siegenthaler
	8—69	2—72	Gibson-Cooke	diese Arbeit
	bis 70	bis 60	Schwachman	Koch
	bis 80	bis 70	Schwachman	Peterson
Kinder	2—30	2—30	Gibson-Cooke	Fanconi
	7—49	7—49	Gibson-Cooke	Gibson
	60	50	Schwachman	di Sant'Agnese

ersichtlich, daß der Bereich der Normalwerte für die Elektrolyte bei gesunden Kindern tiefer liegt als der entsprechende bei gesunden Erwachsenen. Nach der Methode von Schwachman gewonnener Schweiß zeigt eher höhere Werte, als dies mit der Methode von Gibson und Cooke der Fall ist. Dieser Unterschied ist noch ungeklärt; es ist dabei nicht außer Sicht zu lassen, daß der Schweiß bei diesen zwei Methoden von verschiedenen Körperteilen abstammt, d. h. bei der Gibson-Methode vom Vorderarm und bei der Schwachman-Methode vom Stamm des Körpers. McKendrick und Siegenthaler weisen auf die große Veränderung der Natrium- und Chloridkonzentrationen im Schweiß mit zunehmendem Alter hin: Der erste findet bei normalen Kindern bis zum 14. Lebensjahr eine mittlere Natrium-Konzentration von 22—27 mÄq/l und in der Altersgruppe vom 14.—19. Jahr Mittelwerte von 44 mÄq/l. Bei normalen Erwachsenen beschreibt er Mittelwerte

von 55 mÄq/l. Der zweite findet unter 143 Personen zwischen 20—25 Jahren und bei 69 Personen über 50 Jahren einen Anstieg der Mittelwerte von 32,6 mÄq/l (11—80 mÄq/l) bis zu 54,3 mÄq/l (14 bis 116 mÄq/l) Natrium. Unsere Ergebnisse sind als Übersicht in Abb. 1 und 2 für Normalpersonen und Patienten mit Ulcusleiden graphisch dargestellt Sie entsprechen sich. Wir fanden mit zunehmendem Alter keinen sicheren Anstieg der Mittelwerte.

Die Natriumkonzentration im Schweiß unserer Fälle ergab sowohl bei den Ulcuskranken als auch bei den Kontrollpersonen meist etwas tiefere Werte als die Chloridkonzentration. Unsere Natriumwerte waren stets kleiner als die in der Literatur angegebenen. Eine mögliche Erklärung dieser tiefen Konzentration liegt wahrscheinlich in der Tatsache der entscheidend wichtigen Verdünnungsweise begründet, um Linearität zwischen der Elektrolytkonzentration und dem Meßwert zu bewahren. Zu geringe Verdünnung muß zu fälschlich erhöhten Werten führen. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß beim Kinde mit relativ niedrigen Natriumwerten diese genau den Chlorid-Konzentrationen entsprechen, währenddem für den Erwachsenen die Natriumwerte im Vergleich zum Chlorid eher höher angegeben werden.

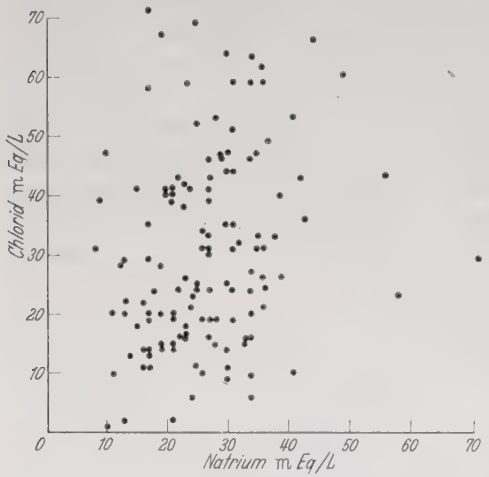

Abb. 1. Natrium- und Chlorid-Konzentrationen im Schweiß von 134 normalen Personen

Vergleicht man die Werte der Natrium- und Chlorid-Konzentrationen unserer normalen Erwachsenen mit denjenigen der in der Literatur angegebenen Werte, so kann man keinen Unterschied feststellen. Vergleicht man die Streubreite und den Mittelwert der Natrium- und Chlorid-Konzentrationen unserer normalen Erwachsenen mit denjenigen unserer Ulcuspatienten, so ist ebenfalls kein wirklicher Unterschied ersichtlich.

e) Das *Ulcus pepticum* gehört nicht zum klassischen Bilde der M. im Kindesalter. In der Normalbevölkerung beträgt die Ulcushäufigkeit nach Doll und Buch 1—2%. Bei Merkmalsträgern der M. tritt nach Koch ein Ulcus mindestens zehnmal häufiger auf. An 120 Ulcuskranken fand dieser Autor einerseits, daß jeder zweite Ulcuskranke auf Grund der Schweißelektrolyte als M.-Merkmalsträger anzusehen ist, andererseits stellte er fest, daß bei 20—30% der Erwachsenen mit M.-Merkmals-

trägern ein Ulcus bzw. narbige Restzustände vorliegen. In einer weiteren Arbeit beschreibt er, daß bei 30% seiner Kranken mit M. ein Ulcus pepticum röntgenologisch als frisches Geschwür oder als narbige Veränderungen nachweisbar ist. Bekanntlich ist aber die Zahl der fälschlicherweise diagnostizierten Ulcera am Duodenum groß. So schreibt HAFTER: „Fehlerquellen sind vor allem der unvollständig gefüllte Bulbus, Täuschungen durch Überlagerungsbilder mit der Wirbelsäule oder der Pars descendens duodeni oder querverlaufende, randständige Schleimhautfalten. Auch der sich auf die Bulbusbasis projizierende Pylorus kann ein Ulcus mit Faltenkonvergenz vortäuschen. Wird dazu noch lokale Druckempfindlichkeit angegeben, so kann es leicht zur Fehldiagnose Ulcus duodeni kommen." GÜRICH untersucht histologisch Bauchspeicheldrüsen vom Erwachsenen beim Ulcus ventriculi oder duodeni, und fand dabei keine Pankreasveränderungen, die mit chronischer Pancreasfibroes vergleichbar waren.

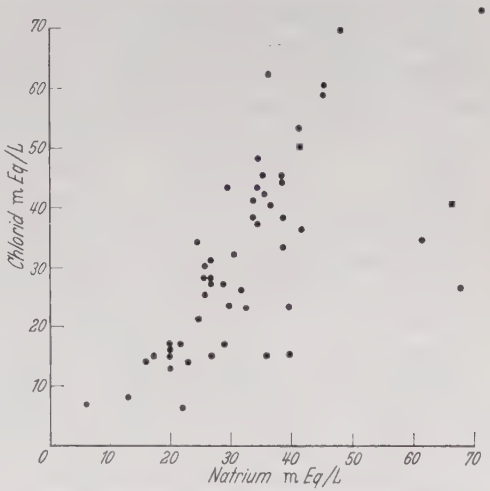

Abb. 2. Natrium- und Chlorid-Konzentrationen im Schweiß von 63 Patienten mit Ulcus pepticum

Das Durchschnittsalter unsererer wachsenen Patienten mit neu entdecktem Ulcus pepticum beträgt 46 Jahre, dasjenige der mit früher festgestelltem Ulcus pepticum ist 53 Jahre und dasjenige der mit Hiatusgleithernie, Reizmagen und Duodenitis ist 39 Jahre. Diese Durchschnittswerte liegen somit im Manifestationsalter für die M. des Erwachsenen nach KOCH, d. h. im 3.—5. Lebensjahrzehnt. Einzig das Durchschnittsalter unserer Patienten mit operativ entferntem Ulcus pepticum liegt mit 60 Jahren höher (Tabelle 2).

Auch wenn nicht nur Ulcusfälle, sondern Patienten mit anderweitigen Abdominalbeschwerden, wie röntgenologisch festgestellten Hiatushernie, Reizmagen oder Duodenitis zum Vergleich herangezogen werden, so zeigen die Werte der Natrium- und Chloridkonzentrationen im Schweiß ebenfalls keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Der Unterschied zwischen den Zahlen der Patienten mit Abdominalbeschwerden und Patienten mit früher festgestelltem Ulcus pepticum ist geringgradig. Daß zum Vergleich nicht nur Normalpersonen herangezogen wurden, wie dies in der Literatur meistens der Fall ist, sondern auch eine Gruppe

von Patienten mit Abdominalbeschwerden, möchten wir betonen. Dieses Vorgehen scheint zweckmäßiger zu sein. Die Ergebnisse der Natrium- und Chloridkonzentrationen der Patienten mit Ulcus pepticum liegen nicht signifikant höher, als diejenigen der Kontrollgruppen. Die Chloridkonzentrationen der Kontrollgruppen und der Normalpersonen entsprechen sich. Die Natriumkonzentrationen der Normalpersonen liegen nur wenig tiefer als die der Patienten mit Ulcus pepticum. Der Bereich der Werte bei den normalen Kontrollgruppen stimmt gut mit denjenigen aller pathologischen Gruppen überein (Abb. 1 und 2).

Unsere Befunde stehen den Resultaten der Untersuchungen der Gießener Arbeitsgruppe entgegen. Nach Kochs Berechnungen hätte bei mindestens 25 von 63 Patienten mit Ulcus pepticum erhöhte Elektrolyte im Schweiß gefunden werden müssen. Wir konnten in keinem Falle beim Ulcus pepticum erhöhte Schweißelektrolytwerte, die für das Vorliegen einer M. mitbeweisend sein sollten, auffinden. Als mögliche Erklärung für den Unterschied unserer Resultate gegenüber jener der Gießener Klinik sind die folgenden Punkte in Erwägung zu ziehen: erstens unterscheiden sich die verwendeten Methoden voneinander; die Gießener Gruppe gewann die Schweißelektrolyte nach der Schwachman-Methode. Zweitens wurden unsere Untersuchungen allein während der kalten Jahreszeit durchgeführt und zudem stets morgens. Koch gibt nicht an, zu welcher Tageszeit seine Schweißgewinnung erfolgte. Die Beeinflussung der Elektrolytausscheidung auf der Haut variiert bekanntlich sehr stark während des Tages. Drittens waren alle unsere Fälle röntgenologisch zweimal gesichert.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß der *Schwitztest beim Erwachsenen* eine *große physiologische Schwankungsbreite* aufweist, die dieser beim Kinde nicht zeigt. Die Beweisführung für das Vorliegen einer M. im Erwachsenenalter mit Hilfe des Schwitztestes scheint deshalb nicht haltbar. Zudem zeigen unsere Untersuchungen an 63 Patienten mit röntgenologisch gesichertem *Ulcus pepticum normale Elektrolytwerte im Schweiß*, in keinem Fall einen Elektrolytwert, der den oberen Grenzwert für normale Kontrollpersonen übersteigt.

Zusammenfassung

Nach Besprechung des Schrifttums über Ulcus pepticum im Zusammenhang mit der Erwachsenen-Mucoviscidose werden eigene Untersuchungen mit Schweißelektrolytbestimmungen mittels Pilocarpin-Iontophorese nach der Methode von Gibson und Cooke mitgeteilt. Die Resultate von 218 Personen, die zwei- oder dreimal auf Natrium- und Chloridkonzentration im Schweiß überprüft wurden, lauten wie folgt: 134 Normalpersonen (16—80 Jahre alt) weisen Mittelwerte der Chloridkonzentration von 31 mÄq/l auf. Die Grenzwerte betragen

2—72 mÄq/l; die mittlere Natriumkonzentration beträgt 26 mÄq/l mit den Grenzwerten von 8—69 mÄq/l. 63 Patienten mit Ulcus pepticum, davon 21 mit neu entdecken Geschwüren, 14 mit früher röntgenologisch festgestellten und 28 mit operiertem Ulcus, weisen Mittelwerte der Chloridkonzentration von 32,4 mÄq/l (Grenzwerte 7—72 mÄq/l) auf. 21 Kontrollpersonen mit Abdominalbeschwerden zeigten Mittelwerte der Chloridkonzentration von 31 mÄq/l (9—69 mÄq/l und die Natriumkonzentration von 29 mÄq/l (16—49 mÄq/l).

Aus unseren Erhebungen ergibt sich, daß sich die Chlorid- und Natrium-Elektrolyte im Schweiß von Patienten mit Ulcus pepticum nicht von dem von Normalpersonen oder von einer Kontrollgruppe mit anderen Abdominalkrankheiten unterscheiden. Die Bestimmung der Elektrolyte im Schweiß scheint zur Beweisführung für das Vorliegen einer M. beim Erwachsenen mit Ulcus pepticum nicht tauglich zu sein.

Literatur

Andersen, D. H.: Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: chemical and pathological study. Amer. J. Dis. Child. **56**, 344 (1938).

— Cystic fibrosis of the pancreas. Amer. J. chron. Dis. **7**, 58 (1958).

— Research on cystic fibrosis. Ed. Rustin McIntosh. The French-Bray Printing Co., Baltimore, Md.: Columbia University 1959.

Ball, R. E.: Mucoviscidosis in young adults. New Engl. J. Med. **265**, 31 (1961).

Baumann, Th.: Die Mucoviscidosis als recessives und irregulär dominantes Erbleiden. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1958.

Baumgartner, U., u. K. K. de Voogd: Zwei Fälle von Mucoviscidosis im Erwachsenenalter. Schweiz. med. Wschr. **89**, 130 (1959).

Bohn, H., E. Koch, W. Lapp u. W. Lehmann: Die Erwachsenenmucoviscidosis. Dtsch. med. Wschr. **87**, 988 (1962).

Brian, L., Marks and Charlotte M. Anderson: Fibrocystic disease of the pancreas. Lancet **1960 I**, 365.

Chimènes, H., L. Israel, Debris et H. P. Klotz: Rôle éventuel d'une pancréatite mucoviscidosique latente dans l'étiopathologie du diabète sucré de l'adulte; le teste de la sueur chez les diabétiques. IV. Kongr. Internat. Diabetesges., Vol. I, S. 549, Ed. Méd. Hyg. Genf 1961.

Doll, R., and J. Buch: Hereditary factors in peptic ulcer. Ann. Eugen. (Lond.) **14**, 135 (1961).

Dubach, U. C.: Die Mucoviscidose des Erwachsenen. Schweiz. med. Wschr. **92**, 187, **92**, 784 (1962).

Fanconi, A.: Elektrolytkonzentrationen im Schweiße von Kindern mit zystischer Pankreasfibrose, Addisonscher Krankheit und hypophysärem Kleinwuchs. Schweiz. med. Wschr. **91**, 578 (1961).

Fanconi, G., E. Uehlinger u. C. Knauer: Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasen. Wien. med. Wschr. **86** (1936).

Farber, S.: The relation of pancreatic achylia to meconiumileus. J. Pediat. **24**, 387 (1944).

Gibson, L. E., and R. E. Cooke: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics **23**, 545 (1959).

Gürich, H.-G.: Histologische Pankreasuntersuchungen zur Frage der Erwachsenenmucoviscidose. Beitr. path. Anat. **125**, 203 (1961).

Hafter, E.: Praktische Gastroenterologie, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

Huhnstock, K., u. G. Schwarz: Über Erwachsenen-Mucoviscidosis und Diabetes mellitus. Klin. Wschr. **39**, 854 (1961).

Kessler, W. R., and D. H. Andersen: Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. Pediatrics **8**, 648 (1951).

Koch, E.: Die erbliche Erwachsenen-Mucoviscidosis und ihre Beziehung zur Ulkus-Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **84**, 1773 (1959).

— Ulcus pepticum bei der erblichen Erwachsenen-Mucoviscidosis. Med. Welt **40**, 2033 (1961).

— Mucoviscidosis des Erwachsenen. Med. Klin. Tagungsberichte Nr 2 (1961).

— Ulcus pepticum bei Mucoviscidosis und anderen Erbkrankheiten. T. Gastroent. **4** (1961).

—, H. Bohn, W. Rick und W. v. Hartung: Die erbliche Mucoviscidosis des Erwachsenen als unerwartet häufige Ursache chronischer Bronchialleiden und ihrer Folgen. Internist (Berl.) **1**, 35 (1960).

— W. Gumbel u. W. Rick: Mucoviscidosis-Symptome bei Diabetes mellitus. 7. Symp. Dtsch. Ges. Endocrin., Homburg/Saar, S. 215. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

— B. v. Kügelgen, W. Rick, W. Gambel, W. Tolkmitt, F. Koch u. W. Lehmann: Genetische Beziehungen zwischen der schweren Mucoviscidosis und der leichteren Verlaufsform bei Erwachsenen. Klin. Wschr. **39**, 843 (1961).

— W. Rick u. v. B. Kügelgen: Mucoviscidosis-Symptome beim Diabetes mellitus. IV. Kongreß Int. Diabetesges., S. 546, Ed. Med. Hyg. Genf 1961.

Landsteiner, K.: Darmverschluß durch eingedicktes Meconium. Pankreatitis. Zbl. Path. **16**, 903 (1905).

McKendrick, T.: Sweat sodium levels in normal subjects, in fibrocystic patients and their relatives, and in chronic bronchitic patients. Lancet **1962 I**, 183.

Petersen, E.: Consideration of cystic fibrosis in adults, with a study of sweat electrolyte values. J. Amer. med. Ass. **171**, 1 (1959).

Sant'Agnese, P. A. di: Cystic fibrosis of the pancreas. Amer. J. Med. **21**, 406 (1956).

— Die zystische Fibrose des Pankreas, Mucoviscidosis; fibrozystische Erkrankung des Pankreas. Dtsch. med. Wschr. **86**, 1376 (1961).

— Cystic fibrosis of the pancreas: clinical staff conference at the National Institutes of Health. Ann. intern. Med. **54**, 482 (1961).

—, and D. H. Andersen: Cystic fibrosis of the pancreas in young adults. Ann. intern. Med. **50**, 1321 (1959).

— R. C. Darling, G. A. Perera and E. Shea: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics **12**, 549 (1953).

Sanz, M., and Beckmann-Spinco: Modell 150, Ultramicro analytical system. Beckmann Instruments Inc. (1960).

Schwachman, H., R. R. Dooley, F. Guillemette, P. R. Patterson, C. Weil and H. Leubner: Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. J. Dis. Child **92**, 347 (1956).

Selander, Per: The frequency of cystic fibrosis of the pancreas in Sweden. Acta paediat. **51**, 65 (1962).

Siegenthaler, P.: Seat sodium levels. Lancet **1962 I**, 538.

— R. de Haller et A. Hamapi: Les électrolytes de la sueur chez les bronchitiques chroniques adultes, une étude familiale. Helv. med. Acta **28**, 557 (1961).

Vink, C. L. J.: De waarde van de „zweetproef" bij pancreasfibrose. Ned. T. Geneesk **101**, 2378 (1957).
Volhard, J.: Über eine neue Methode der maßanalytischen Bestimmung des Silbers. J. prakt. Chem., N.F. **9**, 217 (1878).
Wissler, H., u. H. U. Zollinger: Die familiäre, kongenitale, zytische Pankreasfibrose mit Bronchiektasien. Helv. paediat. Acta, Suppl. **1** (1945).

Summary

In an attempt to further investigate a possible relationship between peptic ulcer and mucoviscidosis in the adult, the sweat electrolyte concentration was determined with the Pilocarpin-Iontophoresis method of Gibson and Cooke in 218 individuals. The mean chloride concentration in 134 normals (age 16—80 years) was 31 meq/l (range 2 to 72 meq/l) and the mean sodium concentration 26 meq/l (range 8 to 69 meq/l). A total of 63 patients with peptic ulcer were studied: 21 had an active ulcer, 14 had previous radiologic evidence for an ulcer and 28 had been operated. The mean chloride value was 32,4 meq/l (range 7—72 meq/l).

The values for a control group of 21 patients with abdominal diseases were 31 meq/l (range 9—69 meq/l) for the chlorides and 29 meq/l (range 16—49 meq/l) for the sodium. Our studies failed to reveal any difference in the sweat electrolytes of normals, patients with peptic ulcer and patients with other types of abdominal diseases; it is therefore felt that the test is inadequate to prove the presence of mucoviscidosis in adult patients with ulcer.

Dr. F. Membrez,
Medizinische Poliklinik, Basel, Hebelstr. 1 (Schweiz)

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

Den Herren Prof. Dr. med. O. Gsell und Dr. med. U. C. Dubach, Oberarzt, möchte ich für die Leitung und Betreuung meiner Dissertation den herzlichsten Dank aussprechen. Mein Dank geht auch an Herrn Dr. med. Ph. Roches, Leiter der Röntgenabteilung der Medizinischen Universitätspoliklinik, und seinen Mitarbeitern für die Durchführung und Interpretation der Röntgenbilder sowie an Frl. M. Schluchter, Laborantin, für Ihre Mitarbeit.